

**Das freie Glycerin und das Neutralfett
im Serum unter kohlenhydratreicher
und fettreicher Formeldiät**

Adolf Herpich

1973

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

**DAS FREIE GLYCERIN UND DAS NEUTRALFETT IM SERUM
UNTER KOHLENHYDRATREICHER UND FETTREICHER
FORMELDIÄT**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Adolf Herpich
aus
Brand bei Marktredwitz

München 1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. G. Wolfram

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 9. 10. 1973



Meinen lieben Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALT

A. Einleitung	7
B. Diät	9
C. Methodik	13
I) Bestimmung des freien Glycerins	14
II) Bestimmung des Gesamtglycerins	14
III) Berechnung des Neutralfetts	14
D. Normalwerte	15
E. Ergebnisse	17
I) Freies Glycerin	17
II) Neutralfett	18
F. Diskussion	19
I) Freies Glycerin	19
II) Neutralfett	20
G. Zusammenfassung	25
H. Literaturverzeichnis	26
I. Anhang (Diagramme)	29

Einleitung

Die Arteriosklerose ist heute neben dem Karzinom die häufigste und wichtigste Krankheit. Da sie in den Ländern mit hohem Lebensstandard besonders verbreitet ist, liegt der Schluß nahe, daß die Art der Ernährung einen wesentlichen Einfluß auf ihr Auftreten hat.

1952 zeigte KINSELL als erster die unterschiedliche Wirkung pflanzlicher und tierischer Fette auf den Cholesterinspiegel des Menschen (1). Die Arterioskleroseforschung richtete aber ihr Augenmerk neben dem Cholesterin bald auch auf die Triglyceride, nachdem es durch Fortschritte in der Methodik gelungen war, diese genauer zu bestimmen. Heute gilt eine Hyperlipidämie als Risikofaktor der menschlichen Gesundheit, und es besteht kein Zweifel, daß durch sie die Entwicklung einer Arteriosklerose mit ihren Folgen begünstigt wird.

Ein Weg zur Erforschung der Zusammenhänge zwischen Ernährung und Fettstoffwechsel sind **Diätstudien**. Während man sich dabei früher auf normale Nahrungsmittel beschränken mußte, war die Einführung der oralen Formeldiät durch AHRENS (2) eine wesentliche Bereicherung der Versuchstechnik. Er gab seinen Versuchspersonen eine flüssige Formeldiät, die täglich durch jodiertes Salz, Multivitaminpräparate und Eisen ergänzt wurde. Die entscheidenden Vorteile dieser Technik sind:

1. Exakte Kontrolle aller aufgenommenen Nahrung (Kalorien, Eiweiß, Fett, Kohlenhydrate, Salze, Vitamine)
2. Zufuhr genau definierter Nährstoffe
3. reproduzierbare, konstante Proportionen der Nahrungsbestandteile, wobei einzelne Komponenten austauschbar sind
4. Vermeidung abträglicher Effekte durch Kochen
5. gute Verträglichkeit (ein Proband hatte 40 Monate lang Formeldiät) (2).

Auch unsere Diätstudie, von der einige Aspekte im folgenden abgehandelt werden sollen, wurde mit einer Formeldiät nach dem Muster von AHRENS durchgeführt.

DIÄT

Der Ernährungsversuch wurde 29 Tage lang mit einer Formeldiät an 14 klinisch gesunden Versuchspersonen im Alter von 23 bis 26 Jahren durchgeführt, darunter drei weiblichen Geschlechts. 6 Personen erhielten eine kohlenhydratreiche und fettarme Diät, die zu 82% aus Kohlenhydraten, 3% aus Fett und 15% aus Eiweiß bestand, 8 ernährten sich mit einer kohlenhydratarmen, aber fettreichen Diät aus 25% Kohlenhydraten, 60% Fett und 15% Eiweiß. Darüberhinaus wurden der Vitaminbedarf durch eine Supradyn®-Brausetablette gedeckt, an Salzen 5 g Natrium und 3 g Kalium substituiert und als Flüssigkeit ungesüßter schwarzer Tee konsumiert.

Da im Rahmen der laufenden Versuchsreihen besonders die Rolle der ungesättigten Fettsäuren interessiert, wurden den einzelnen Versuchspersonen unterschiedliche Mengen Linolsäure beziehungsweise Ölsäure zu ihrer Diät zugesetzt.

Die Formeldiät wurde täglich eingewogen, sie war auf 3000 kcal pro Tag berechnet, doch zeigte sich, daß die weiblichen Versuchspersonen mit 1750 bzw. 2000 kcal pro Tag auskamen, während Versuchsperson 1 an zwei Wochenenden zusätzlich 3000 kcal zu sich nahm. Die genaue Berechnung der Formeldiät sowie die Zusammensetzung für die einzelnen Personen zeigen die Tabellen 1–4.

Die Diät wurde gut vertragen, von leichteren intestinalen Erscheinungen wie Meteorismus oder Diarrhoe abgesehen. Das Körpergewicht blieb bei der Hälfte der Versuchspersonen nahezu unverändert, bei einigen kam es zu geringen Gewichtsabnahmen, die vor allem in den ersten Versuchstagen auftraten. Parallel dazu konnte eine verstärkte Diurese beobachtet werden.

Die Blutabnahmen erfolgten jeweils morgens nüchtern, und zwar am 1., 8., 15., 23. und 30. Versuchstag sowie nach einwöchiger Normalkost am 37. Tag. Hier soll das Verhalten des freien Glycerins und des Neutralfetts im Serum betrachtet werden.

Zusammensetzung der Formeldiäten

Tab. 1: Diät A (82 % KH – 3 % F – 15 % EW)

Nahrungs- mittel	Menge g	Nährstoff	Einzel- menge g	kcal	% KH	% F	% EW
		EW	111,0	451,0			15,03
Magermilch- pulver	333,0	Laktose	149,85	599,4	19,98		
		Fett	2,30	21,4		0,71	
Sirup (1424 Maizena)	558,2	Glukose/ Maltose	465,1	1860,6	62,02		
Kokosfett	7,37	Fett	7,37	68,60		2,29	
Gesamt %					82,00	3,00	15,03

Tab. 2: Diät B (25 % KH – 60 % F – 15 % EW)

Nahrungs- mittel	Menge g	Nährstoff	Einzel- menge g	kcal	% KH	% F	% EW
		EW	111,0	451,0			15,03
Magermilch- pulver	333,0	Laktose	149,85	599,4	19,98		
		Fett	2,3	21,4		0,71	
Sirup (1424 Maizena)	45,2	Glukose/ Maltose	37,65	150,6	5,02		
Kokosfett	191,24	Fett	191,24	1778,60		59,26	
Gesamt %					25,00	59,97	15,03

Berechnung für 3000 kcal:

Die Laktose hat einen Brennwert von 4,0 kcal/g. Beim Sirup ist berücksichtigt, daß er 20 % Wasser enthält. Er besteht aus Glukose und Maltose und hat einen Brennwert von 4,0 kcal/g.

Tab. 3: Übersicht über die Versuchspersonen

Versuchs- person	Alter	Geschlecht	Größe m	Gewicht kg			Diät
				1. Tag	30. Tag	37. Tag	
VP 1	23	m	1,79	73,5	72,2	73,0	A
VP 2	24	m	1,81	96,0	92,7	94,3	A
VP 3	23	m	1,80	68,6	69,0	70,0	A
VP 4	24	w	1,69	64,3	61,5	63,2	A
VP 5	25	m	1,82	100,0	97,0	100,0	A
VP 6	23	w	1,63	59,3	56,7	56,7	A
VP 7	23	m	1,88	91,0	85,8	87,0	B
VP 8	25	m	1,83	79,0	77,7	77,0	B
VP 9	24	m	1,76	55,3	54,7	56,5	B
VP 10	25	m	1,75	76,0	73,1	74,2	B
VP 11	23	m	1,75	63,5	61,5	64,5	B
VP 12	24	m	1,78	69,2	67,2	68,6	B
VP 13	24	m	1,73	70,0	70,1	70,0	B
VP 14	26	w	1,64	51,0	49,1	51,0	B

Tab. 4: Diätschema

Versuchs- person	kcal	Mager- milch- pulver g	Kokos- fett g	Sirup g	Linolsäure- äthylester g	Ölsäure- äthylester g
VP 1	3000	333,0	7,4	558,2	8,3	—
VP 2	3000	333,0	7,4	558,2	8,3	—
VP 3	3000	333,0	7,4	558,2	2,5	5,8
VP 4	1750	194,2	4,3	325,7	2,5	5,8
VP 5	3000	333,0	7,3	558,2	—	8,3
VP 6	1750	194,2	4,3	325,7	—	8,3
VP 7	3000	333,0	191,2	45,2	8,3	—
VP 8	3000	333,0	191,2	45,2	2,5	5,8
VP 9	3000	333,0	191,2	45,2	2,5	5,8
VP 10	3000	333,0	191,2	45,2	—	8,3
VP 11	3000	333,0	191,2	45,2	—	8,3
VP 12	3000	333,0	191,2	45,2	—	8,3
VP 13	3000	333,0	191,2	45,2	—	8,3
VP 14	2000	222,0	127,5	30,1	—	8,3

Anmerkung:

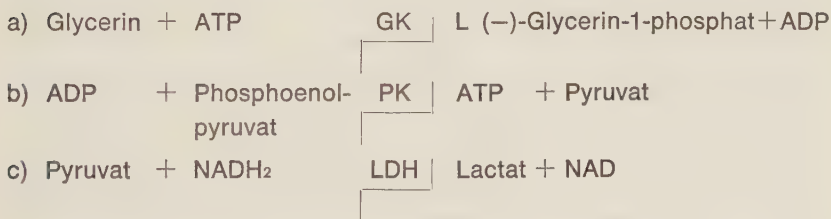
VP 5 nahm erst ab dem 5. Tag für 23 Tage am Versuch teil.

Bei VP 13 zeigte sich am 21. Tag ein Anstieg der Transaminasen. Es wurde darauf statt 8,3 g Ölsäureäthylester die gleiche Menge Linolsäureäthylester gegeben, worauf die Transaminasen in den Normalbereich zurückkehrten. VP 13 beendete den Versuch am 28. Tag.

METHODIK

Bei der Bestimmung des freien Glycerins und des Neutralfetts im Serum gingen wir nach der Methode vor, die erstmals KREUTZ (3) angab und deren praktische Verwendbarkeit als Routinemethode EGGSTEIN und KREUTZ 1966 belegten (4). Zuerst wird das freie Glycerin im Serum direkt bestimmt und anschließend nach alkalischer Verseifung das Gesamtglycerin. Die Differenz aus Gesamtglycerin und freiem Glycerin stellt das Neutralfett-Glycerin dar.

Bei der Bestimmungsmethode handelt es sich um einen sogenannten zusammengesetzten optischen Test auf enzymatischer Grundlage. Die Basis eines solchen Tests nach WARBURG ist die Lichtabsorption eines an der Reaktion teilnehmenden Coenzyms, hier die des reduzierten Nicotinamidadenindinucleotids (NADH_2). Zu- oder Abnahme der Absorption werden photometrisch gemessen. Reaktionen und Hilfsreaktionen unseres enzymatischen Tests laufen nach folgendem Schema ab:



Summenformel: Glycerin + Phosphoenolpyruvat + NADH_2
 L (-) Glycerin-1-phosphat + Lactat + NAD

- ad a) Glycerokinase (GK) katalysiert die Phosphatübertragung von ATP auf Glycerin.
- ad b) Unter Pyruvatkinase (PK) erfolgt zur Enol-Ketonumlagerung und Hydrolyse des Enol-Phosphats eine zweite Transphosphorylierung. ADP wird wieder zu ATP, Phosphoenolpyruvat zu Pyruvat. Hier setzt die Indikatorreaktion an.
- ad c) Mit der LDH-katalysierten Pyruvatreduktion werden der Glycerophosphatbildung äquivalente Mengen NADH_2 oxydiert und über die Abnahme der Lichtabsorption bei 366 nm direkt meßbar.

Bestimmung des freien Glycerins

Es ist darauf zu achten, daß nur frisches und hämolysefreies Serum verwendet wird. Die Serumprobe muß möglichst rasch nach der Blutentnahme verarbeitet werden, da es durch eine Aufspaltung der Glyceride in vitro bald zu einem Anstieg des freien Glycerins kommt.

Obwohl es sich bei der enzymatischen Glycerinbestimmung um eine Endwertmethode handelt, tritt fast regelmäßig ein inkonstanter Endwert auf, der sich linear verändert und die gesamte Reaktion überlagert. Die Gründe für diesen „Schleich“ sind ungeklärt, doch dürften Verunreinigungen der Enzyme die Hauptrolle spielen. BERGMAYER (5) spricht von weiteren Aktivitäten eines Enzyms, die auch andere Substanzen der Probe mitreagieren lassen, EGGSTEIN (4) und SCHMIDT (6) schreiben speziell den Glycerokinasepräparaten eine Hexokinaseaktivität zu.

Es hat sich weiter als notwendig erwiesen, sämtliche Messungen gegen einen Leerwert abzulesen, bei dem anstatt des Serums Aqua bidest. eingesetzt wurde.

Bestimmung des Gesamtglycerins

Das Gesamtglycerin wird mittels des gleichen optischen Tests bestimmt wie das freie Glycerin, nur wird statt Serum die gleiche Menge des klaren Überstandes aus der Verseifung mit Kalilauge eingesetzt. Es empfiehlt sich, Doppelbestimmungen durchzuführen, die auch den Hydrolyseschritt getrennt machen. Beim Gesamtglycerin tritt im Gegensatz zum freien Glycerin bei der entscheidenden Glycerokinasereaktion ein nicht oder nur minimal inkonstanter Endwert auf, der nicht korrigiert zu werden braucht.

Berechnung des Neutralfetts

Die Differenz Gesamtglycerin (mg %) – freies Glycerin (mg %) ergibt das „Neutralfettglycerin“ (mg %), über das man durch Multiplikation mit 9.62 das Neutralfett in mg % errechnet. Die Vorzüge dieser Methode sind die hohe Empfindlichkeit und Spezifität, die herabgesetzte Störanfälligkeit sowie der geringe Zeitaufwand. Es lassen sich bei bereitgestellten

Lösungen pro Stunde ca. 20 Bestimmungen ausführen. Absolut sauberes Arbeiten ist erforderlich, und ebenso sind hohe Ansprüche an die Reinheit der Chemikalien zu stellen. Die Fehlerquelle liegt bei der Bestimmung des freien Glycerins im Probenahmefehler, deshalb müssen die Bedingungen für die Blutentnahme bis ins Detail genormt sein und das Serum rasch weiterverwendet werden, während bei der Bestimmung des Gesamtglycerins der Hydrolyseschritt die Hauptfehlerquelle darstellt, was durch Doppelbestimmungen einigermaßen ausgeglichen werden kann.

NORMALWERTE

Als Normalbereich wird üblicherweise der durch den Mittelwert $m \pm 2 \sigma$ bestimmte Bereich angegeben (σ = Standardabweichung). Man geht von gesunden Personen aus und erfaßt damit 95,5 % aller Werte. Zweifellos werden bei diesen Grenzen geringere bzw. beginnende Normabweichungen öfters übersehen, und deshalb begrenzen manche erfahrenen Kliniker einen Bezirk, der nur 90 % aller Gesunden umschreibt.

Über die Normalwerte für Neutralfett war lange Zeit nur wenig Zuverlässiges bekannt. Als Beispiel für die großen Unterschiede, die die einzelnen Autoren angaben, sei eine Aufstellung von EGGSTEIN angeführt (7). Es wurden folgende Neutralfettwerte im Serum gefunden:

1933 durch E. M. Boyd	154	mg%
1935 durch H. J. Page	225 $\pm$ 137	mg%
1937 durch E. M. Boyd	142 $\pm$ 60	mg%
1950 durch S. J. Thannhauser	0 $\pm$ 200	mg%
1951 durch A. L. Fröhlich	132 $\pm$ 31	mg%
1956 durch E. B. Mau	91 $\pm$ 44	mg%
1958 durch E. Böhle	324	mg%
1960 durch M. Eggstein	91 $\pm$ 31	mg%
1960 durch M. Eggstein	110 $\pm$ 10	mg%

Diese Werte wurden alle mit den älteren chemischen Methoden der Neutralfettbestimmung erzielt, und sie zeigen die Unzuverlässigkeit dieser Methoden.

Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, daß solche Werte oft alters- oder geschlechtsabhängig sind, daß chronisch degenerative Leiden, die

oft klinisch nicht faßbar sind, sie in der einen oder anderen Richtung beeinflussen. Manchmal ist die Homogenität einer Population von vornherein schon nicht gegeben, in unserem Fall zum Beispiel durch essentielle Hyperlipämiker.

Man müßte solche Werte entweder ausschließen oder ihre Häufigkeit kennen und berücksichtigen. In einer Aufstellung von ZÖLLNER (8) wird beispielsweise nach Altersgruppen unterschieden und als Normalwerte für Neutralfett $86 \pm 52 \text{ mg}^0\%$ für unter Dreißigjährige und $174 \pm 106 \text{ mg}^0\%$ für 51- bis 60-jährige angegeben.

Neben mathematisch-statistischen Fragen spielen jedoch bei solchen Betrachtungen auch biologische eine Rolle wie Eßgewohnheiten, sozialer Status und die allgemeine Ernährungslage. Gewöhnlich ermittelt man ja die Normalwerte aus dem sog. „Ruhe-Nüchtern-Wert“, d. h. aus dem Wert, der etwa 12 Std. nach der letzten Nahrungsaufnahme, meist morgens, bestimmt wird. Für die meisten Stoffe ist zu dieser Zeit der Standardstoffwechsel wieder erreicht. Eine wichtige Ausnahme davon ist der Fettstoffwechsel unter der heutigen Ernährung. Darauf weist ebenfalls ZÖLLNER bereits 1959 hin (9).

Mit der enzymatischen Glycerin- bzw. Neutralfett-Glycerin-Bestimmung, die wir bei unserer Versuchsreihe verwendeten, ermittelten KREUTZ und EGGSTEIN an einem streng ausgewählten Normalkollektiv einen Neutralfettwert von $123 \pm 49 \text{ mg}^0\%$. Dieser Normalbereich von 74–172 $\text{mg}^0\%$ soll auch für unsere Untersuchungen gelten.

Für den Normalbereich des freien Glycerins im Serum fehlen weitgehend Angaben in der Literatur, da das freie Glycerin in früheren Jahren nicht korrekt bestimmt werden konnte. Das ermöglichte erst WIELAND 1957 mit seiner enzymatischen Bestimmungsmethode (10). Er fand Normalwerte von 0,5–1,0 $\text{mg}^0\%$, also in der Größenordnung des Brenztraubensäurespiegels. SCHWARZ und Mitarbeiter benutzten dieselbe Methode, fanden jedoch für 100 Normalpersonen einen Serumglycerinspiegel von $276 \pm 41,4 \text{ Mol/l}$, das sind umgerechnet $2,54 \pm 0,38 \text{ mg}^0\%$ (11). Dieser große Unterschied ist teilweise durch unterschiedliche Blutentnahmebedingungen bzw. andersartige Vorbereitung der Probanden zu erklären, der Probenahmefehler liegt bekanntlich schon bei 10%. Das freie Glycerin ist ja in seiner Stellung im Stoffwechsel den freien Fettsäuren zu vergleichen und ist wie diese von vielen Faktoren abhängig, was die große Variabilität seines Spiegels verständlich macht.

Wir halten uns wieder an den Normalbereich, den EGGSTEIN und KREUTZ am gleichen Kollektiv wie bei dem für das Neutralfett mit der enzymatischen Bestimmungsmethode ermittelten. Er zeichnet sich ebenfalls durch eine große relative Schwankungsbreite aus und beträgt 0,50–1,70 mg% freies Glycerin im Serum.

ERGEBNISSE

Freies Glycerin

Das freie Glycerin zeigte während der Versuchsdauer ein unauffälliges Verhalten. Bei der kohlenhydratreichen Diät sank VP 1 von 1,02 mg% zu Beginn auf 0,49 mg% am Ende des Versuchs ab, während VP 6 einen leichten kontinuierlichen Anstieg von 0,60 mg% auf 0,86 mg% zeigte. Der Glycerinspiegel der restlichen vier Versuchspersonen unterlag nach einem leichten Anstieg in der ersten Woche mehr oder weniger großen Schwankungen. Die Werte nach 7-tägiger Normalkost im Anschluß an den Diätversuch liegen in der Nähe der Ausgangswerte. Man kann keine Unterschiede bezüglich des Geschlechts der Versuchspersonen oder des verschiedenen Gehalts der Nahrung an Linol- bzw. Ölsäure bei je zwei Versuchspersonen erkennen. Insgesamt gesehen liegen die Werte alle innerhalb der physiologischen Streubreite für freies Glycerin.

Dasselbe gilt für die fettreiche Diät. Auch hier kann man bei allen acht Probanden einen geringen Anstieg nach der ersten Versuchswoche beobachten und im Anschluß Schwankungen nach oben und unten. Die Werte liegen im allgemeinen gering über denen der kohlenhydratreichen Kost, und die Schwankungen bei den einzelnen Versuchspersonen sind deutlicher ausgeprägt, es werden Spitzenwerte von 1,36, 1,38 und 1,66 mg% gemessen. Dies liegt wohl daran, daß bei der Bestimmung des freien Glycerins immer in derselben Reihenfolge verfahren wurde und so die Werte aus der fettreichen Diät mindestens eine halbe Stunde später bestimmt wurden als die aus der kohlenhydratreichen Kost. Die mittlerweile in vitro erfolgte weitere Aufspaltung der Triglyceride erklärt die höheren Werte und die Schwankungen. Gleich-

wohl liegen aber alle Werte innerhalb des Normalbereichs. Auch hier kann man kein unterschiedliches Verhalten bezüglich des Linolsäure- oder Ölsäurezusatzes oder des Geschlechts der Versuchspersonen feststellen.

Neutralfett

Der Neutralfettspiegel im Serum zeigte bei den 6 Versuchspersonen, die die kohlenhydratreiche Diät zu sich nahmen, einen unterschiedlichen Verlauf. Bis auf VP 3 und VP 6 fiel der Spiegel nach der ersten Woche leicht ab. VP 1, 2, 4 und 6 blieben dann ziemlich ausgeglichen, während bei VP 5 das Neutralfett deutlich anstieg, jedoch noch innerhalb der Norm blieb. Eine Ausnahme bildete VP 3. Hier stieg das Neutralfett nach 7 Tagen auf den Spitzenwert von 477 mg% an und blieb auch bei den folgenden Bestimmungen während des Versuchs mit 384 mg%, 495 mg% und 391 mg% im Bereich einer Hyperlipidämie. Erst nach Beendigung des Versuchs und 7-tägiger Normalkost erreichte das Neutralfett wieder einen niedrigeren Wert. Bei zwei Versuchspersonen stieg der Neutralfettgehalt im Serum nach Abschluß des Versuchs und 7-tägiger Normalkost auf 260 bzw. 281 mg%, doch dürfte dies alimentär bedingt sein.

Bei den Versuchspersonen mit der fettreichen Diät zeigte sich keine persistierende postprandiale Hyperlipämie, vielmehr gingen die Neutralfettwerte zu Beginn meist zurück und bewegten sich während des ganzen Versuchs innerhalb des Normbereichs. Lediglich VP 9 zeigte größere Schwankungen. Nach Versuchsende stiegen die Werte in der Mehrzahl wieder geringfügig an.

Wie schon beim Verlauf des freien Glycerins lassen sich bei beiden Kostformen keine Unterschiede zwischen den Versuchspersonen mit verschiedenen Linolsäuremengen in der Nahrung oder aufgrund des Geschlechts erkennen.

DISKUSSION

Freies Glycerin

Die Werte des freien Glycerins bleiben ausnahmslos im Normbereich. Das findet seine Erklärung in der Stellung des freien Glycerins im Stoffwechsel und in seiner kurzen Halbwertszeit. Zum einen wird das Glycerin mit den Fetten in der Nahrung aufgenommen und kommt nach der Fettverdauung schnell über die Pfortader in die Leber. Zum zweiten entsteht Glycerin laufend endogen beim Glukoseabbau und nach der Fruktosespaltung über Glycerinaldehyd. Und schließlich wird es nach hydrolytischer Spaltung der Triglyceride neben den Fettsäuren aus den Fettdepots freigesetzt. Diese Lipolyse ist gesteigert unter dem Einfluß von Adrenalin, Noradrenalin, ACTH, Wachstumshormon, STH und Glukagon sowie im Hungerzustand (11). Während jedoch die bei der Lipolyse freiwerdenden Fettsäuren zum Teil gleich wieder im Fettgewebe durch Veresterung von Fettsäure-Coenzym A und Glycerophosphat zu Triglyceriden verwertet werden können, verläßt das freie Glycerin vollständig die Depots und gelangt in das Blut. Die Weiterverwertung von freiem Glycerin ist nur nach der Phosphorylierung zu Glycerophosphat möglich, die an das Enzym Glycerokinase gebunden ist.

Die Utilisation von freiem Glycerin kann also nur in jenen Organen stattfinden, die genügend Glycerokinase enthalten. Das ist nach WIELAND und SUYTER, die das Enzym erstmals aus der Taubenleber isolierten, auch beim Menschen nur in der Leber und zum geringen Teil in der Niere der Fall (12). Glycerokinase gehört zu den spezifisch aktivsten Enzymfraktionen (spezifische Aktivität 30 800 E/mg Pr.) und hat eine hohe Substrataffinität zu Glycerin mit einer Michaelis-Konstante von $K_M = 3 \times 10^{-5}$ Mol/l.

Dies ist ein Hinweis auf die leichte Verwertung des Glycerins in der Leber. Bei Gleichsetzung der Verhältnisse bei Taube und Mensch ergäbe sich bei 100%iger Ausbeute für eine menschliche Leber von 1600 g Gewicht ein Glycerokinasegehalt von 200 mg. Das wäre ein Glycerinumsatz von 7,73 g pro Stunde allein für die Leber, zusammen mit der Niere könnten vom menschlichen Organismus 10 g Glycerin pro Stunde verwertet werden. Dies deckt sich mit einer Mitteilung von FEIGENBUTZ, wonach von 50 g per os eingenommenen Glycerins in-

nerhalb von 6 Stunden nur 10% im Harn wieder ausgeschieden werden, während der übrige Anteil in dieser Zeit verwertet worden ist, was an der Normalisierung des Blut-Glycerinspiegels gemessen wurde (12).

Ähnliche Ergebnisse brachten auch die Versuche von SCHWARZ und Mitarbeitern (11). Sie verabreichten 10 g Glycerin peroral und beobachteten einen sehr schnellen Anstieg des Glycerinspiegels mit einem Maximum nach 15 bis 20 Minuten und einem darauffolgenden Abfall auf den Normalwert nach 90 Minuten. Dies ist Ausdruck einer raschen Resorption, die schneller als die der Glukose stattfindet, wie auch einer schnellen Verwertung. Vermutlich hat nach 22 Minuten bereits die Hälfte des Glycerins wieder die Blutbahn verlassen. Da die Resorption bei oraler Gabe während eines längeren Zeitraumes stattfindet, war die Berechnung der Schwundrate erst nach intravenösen Versuchen möglich. Die i.v.-Belastung mit 3 g Glycerin in einer 15%igen Lösung erbrachte eine Halbwertszeit von 2 Minuten für freies Glycerin (13). Sie ist also ähnlich kurz wie die der freien Fettsäuren. Der schnelle Umsatz des Glycerins konnte von EYMER und Mitarbeitern auch an der isolierten Rattenleber gezeigt werden, sogar nach erheblicher Glycerinbelastung (14, 15).

Das freie Glycerin steht mit seiner durch Glycerokinase vermittelten Umsetzung zu Glycerophosphat in der Mitte des hormonell gesteuerten Zusammenspiels von Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel und hat eine geringe Halbwertszeit von ca. 2 Minuten. Das erklärt auch, daß bei unserem Diätversuch keine Abhängigkeit des Glycerinspiegels von der Nahrung festgestellt werden konnte, dieser ist vielmehr als endogen zu betrachten, nämlich als Ausdruck der ständigen Fettmobilisation aus dem Fettgewebe.

Neutralfett

Bei der Deutung der Neutralfettspiegel müssen wir vom Stoffwechsel der Triglyceride und dem Mechanismus des Fett-Transportes im Blut ausgehen. Die mit der Nahrung zugeführten Fette werden im Darm-lumen teilweise hydrolysiert, in die Mukosazellen aufgenommen und dort wieder verestert. Sie werden in die Chylomikronen eingelagert, die auch Cholesterin und Phospholipide enthalten. Die kurzkettigen Fettsäuren werden über die Pfortader abtransportiert, die Fette mit länge-

ren Ketten ($> C_{12}$) gelangen in den Chylomikronen über die intestinalen Lymphbahnen und den Ductus thoracicus ins Blut. In den Kapillaren oder erst beim Übertritt ins Gewebe kommt es unter der Wirkung der Lipoproteidlipase zu einer erneuten Hydrolyse der Triglyceride, worauf die freiwerdenden Fettsäuren in der Zelle in andere Ester überführt werden. Diese Rückveresterung hängt von der Zufuhr von α -Glycerophosphat aus dem Kohlenhydratabbau ab.

Den Triglyceriden exogenen Ursprungs stehen solche endogenen Ursprungs gegenüber, die den Nüchternblutspiegel der Triglyceride ausmachen. Diese werden in der Leber aus freien Fettsäuren und α -Glycerophosphat synthetisiert und an das Blut in den Lipoproteinen sehr niedriger Dichte abgegeben. Bei abnormem Anstieg der endogenen Triglyceride nehmen auch die Lipoproteine sehr niedriger Dichte zu, sie bilden „endogene Partikel“ entsprechend den „exogenen Partikeln“, den Chylomikronen. Von den Chylomikronen unterscheiden sie sich in ihrem Ursprung, in ihren physikalischen Eigenschaften und im Gehalt an Cholesterin, Phosphatiden und Triglyceriden. Ihr Abbau geht langsamer vor sich, mit J^{131} wurde eine Halbwertszeit von 4 Tagen bestimmt (16). Die Trennung von Chylomikronen und Lipoproteinen gelingt mit der Ultrazentrifuge und der Lipoprotein-Elektrophorese, wobei außer den pre- β -Lipoproteinen noch β -Lipoproteine, die hauptsächlich das Cholesterin transportieren, und α -Lipoproteine nachweisbar sind, die viel Cholesterinester und die Phosphatide enthalten.

Bei Personen mit Normalkost und fettreicher Diät ist der Triglyceridspiegel morgens vor dem Frühstück am niedrigsten. Nach einer Nahrungsaufnahme steigt er sofort an, es kommt zu einer alimentären Hyperlipämie, die ihren Gipfel nach 3–6 Stunden erreicht. Je mehr ungesättigte Fettsäuren die Nahrung enthält, desto schneller und höher ist der postprandiale Triglyceridspiegel, was auf eine schnellere Transportgeschwindigkeit der ungesättigten Fettsäuren durch die intestinale Mukosa zurückzuführen ist (17). Für die alimentäre Hyperlipämie zeichnen ausschließlich exogene Fette verantwortlich, sie entsteht also durch Chylomikronen und ist bei Gesunden nur von kurzer Dauer. Die Klärung der Chylomikronen unter dem Einfluß der Lipoproteidlipase erfolgt relativ schnell, so daß 9–12 Stunden nach der Nahrungsaufnahme wieder der Nüchternwert erreicht ist. Insofern überrascht es nicht, daß bei unseren Versuchspersonen mit fettreicher Diät die Neutralfettwerte nach 12-stündiger Nahrungskarenz im Normalbereich blieben. Dieser Ruhenüchtern-Wert entspricht dem Plasmaneutralfett endogenen Ursprungs.

Es werden zwar auch sogenannte „fettinduzierte Hyperlipämien“ beschrieben, bei denen der erhöhte postprandiale Triglyceridspiegel bestehen bleibt. Sie werden in der Klassifizierung der Hyperlipoproteinämien von FREDRICKSON als Typ I eingestuft (18). Das führen AHRENS und Mitarbeiter, die zwei solche Fälle beschreiben (19), auf eine stark erniedrigte Aktivität der Lipoproteidlipase zurück. BRAUNSTEINER vermutet, daß Hyperlipämien, die bei Kindern auftreten, öfter fettinduziert sind (20). Im allgemeinen sind jedoch fettinduzierte Hyperlipämien sehr selten.

Bei der Betrachtung der Versuchspersonen mit der fettarmen, kohlenhydratreichen Diät zeigt sich kein so einheitliches Bild wie bei der anderen Personengruppe. Vier der kohlenhydratreich Ernährten, darunter die beiden weiblichen Versuchspersonen, hatten zwar Neutralfettwerte, die im Normbereich blieben, aber VP 3 fällt deutlich aus dieser Gruppe heraus. Bei ihm trat eine „kohlenhydratinduzierte Hyperlipämie“ auf. VP 5 ist ähnlich zu beurteilen. Er blieb zwar mit seinen Werten im Normbereich, doch zeigten diese einen stetigen Anstieg, so daß erst eine längere Dauer des Ernährungsversuchs darüber hätte Aufschluß geben können, ob auch er auf dem Weg zu einer kohlenhydratinduzierten Hyperlipämie war oder nicht.

Ein durch Kohlenhydrate verursachter Anstieg von Triglyceriden im Blut wurde erstmals von WATKIN und Mitarbeitern 1950 bei Hypertonikern nach fettreicher, kohlenhydratreicher Diät beschrieben (21). Daraufhin wurde von AHRENS der Begriff der kohlenhydratinduzierten Hyperlipämie eingeführt. Er beschrieb 13 Fälle von kohlenhydratinduzierter Hyperlipämie, wovon 4 Hyperlipämiker, 6 Hypercholesterinämiker und 3 Normolipämiker gewesen sind (19).

Der Anstieg der Triglyceride erfolgt am deutlichsten bei einem drastischen Wechsel der Nahrungszufuhr. Das konnte AHRENS bei einem Formeldiätversuch an 5 Personen zeigen, als er zunächst 40% Fettanteil in der Nahrung hatte, dann 0%, 10% und 70%. Der höchste Triglyceridspiegel resultierte beim geringsten Fettanteil (2). ANDERSON beschreibt diesen Effekt beim Wechsel auf kohlenhydratreiche Diät als am stärksten bei Personen mit hohem Neutralfettspiegel (22). Er trete bei fast allen Versuchspersonen ein, nur bei jungen Frauen scheint er zu fehlen, was auch BEVERIDGE und Mitarbeiter bestätigten (23). KUO und Mitarbeiter (24) zeigten, daß man auch bei normolipämischen Versuchspersonen, die keine Störung im Glycerid- und Kohlenhydratstoff-

wechsel aufweisen, eine Hyperlipämie erzeugen kann, wenn man den Kohlenhydrat-Anteil in der Nahrung auf 85–90% erhöht. Allerdings reagieren Versuchspersonen, die von Anfang an erhöhte Neutralfettspiegel haben, wesentlich empfindlicher und mit sehr hohen Werten. Hier kann man durch Ersatz der Saccharose durch Stärke die Werte senken, was durch die erschwerte Resorption der Stärke zu erklären ist (24, 25).

Auch FREDRICKSON weist darauf hin, daß nicht jede Kohlenhydrat-Induktion pathologisch ist. Die Reaktion praktisch aller Versuchspersonen auf eine kohlenhydratreiche Nahrung sei die Umwandlung der Kohlenhydrate in Fett, welches dann als pre- β -Lipoprotein im Plasma erscheint (26). Allerdings sei dafür die Zufuhr von 7 g Kohlenhydrat pro kg Körpergewicht täglich nötig (27). Der Grund dafür ist wahrscheinlich die relativ begrenzte Rate des Abbaus der Lipoproteine im Plasma, die beim Erwachsenen ca. 2 g/Std. beträgt (26). Es ist noch unklar, ob exogene und endogene Glyceride durch denselben Mechanismus entfernt werden.

Über die Dauer der resultierenden Hyperlipämie liegen unterschiedliche Angaben vor, im Mittel werden 3 Monate angegeben (23). Den allmählichen späteren Abfall der Triglyceridwerte zeigten auch ANTONIS und BERSOHN (28) eindrucksvoll in einer Langzeitstudie an südafrikanischen Häftlingen, und zwar sowohl an Bantus, die sich schon normalerweise sehr kohlenhydratreich ernähren, wie an Weißen, deren Normalkost der unsrigen entspricht.

Wie schon ausgeführt, trat eine zu erwartende kohlenhydratinduzierte Hyperlipämie in unserem Versuch nur bei einer Person auf. Daß nicht alle Versuchspersonen, die die kohlenhydratreiche Diät erhielten, mit erhöhten Triglyceridwerten reagierten, kann dadurch erklärt werden, daß die meisten nicht die dafür erforderlichen 7 g Kohlenhydrate/kg Körpergewicht zu sich nahmen, da die Diät einheitlich auf 3000 kcal berechnet war, das Gewicht der einzelnen Versuchspersonen jedoch stark differierte.

Es liegt also nahe, daß es sich bei unserer Hyperlipämie um einen pathologischen Anstieg handelt. Diese Versuchsperson hatte zwar zu Beginn des Versuchs normale Serumlipotide, aber außer bei den Neutralfetten verhielt sie sich auch bei den Phosphatiden genau umgekehrt wie die übrigen Personen. Während nämlich ein Abfall der Lecithine die Norm ist, kam es bei ihr zu einem deutlichen Anstieg der Lecithine von

74% auf 88%. Das Serumcholesterin fiel während des Versuchs gering ab (29).

Aufgrund dieser Ergebnisse ist unsere kohlenhydratinduzierte Hyperlipämie im System der Hyperlipoproteinämien nach FREDRICKSON als Frühform des Typs IV einzustufen. Es muß die Frage gestellt werden, ob eine primäre oder sekundäre Form der Fettstoffwechselstörung vorliegt. Als primäre Form bezeichnet man dabei eine Störung, die genetisch bedingt ist, als sekundär, wenn sie Folge bekannter Grundkrankheiten ist (3). Am häufigsten ist mit dem Typ IV ein Diabetes mellitus verknüpft. Dieser konnte jedoch durch einen oralen Glukosetoleranztest ausgeschlossen werden. Auch andere Grundkrankheiten wie Pankreatitis, Alkoholabusus, Glykogenspeicherkrankheiten, Hyperkalzämie, Hypothyreose oder nephrotisches Syndrom traten nicht auf und wurden auch anamnestisch nicht berichtet. Es dürfte sich deshalb um eine primäre Form des Typs IV handeln. Bei der Prüfung, ob die Störung familiär bedingt ist, gelang es, beim Vater der Versuchsperson das gleiche Hyperlipoproteinämiemuster nachzuweisen, was unsere Einstufung erhärtet.

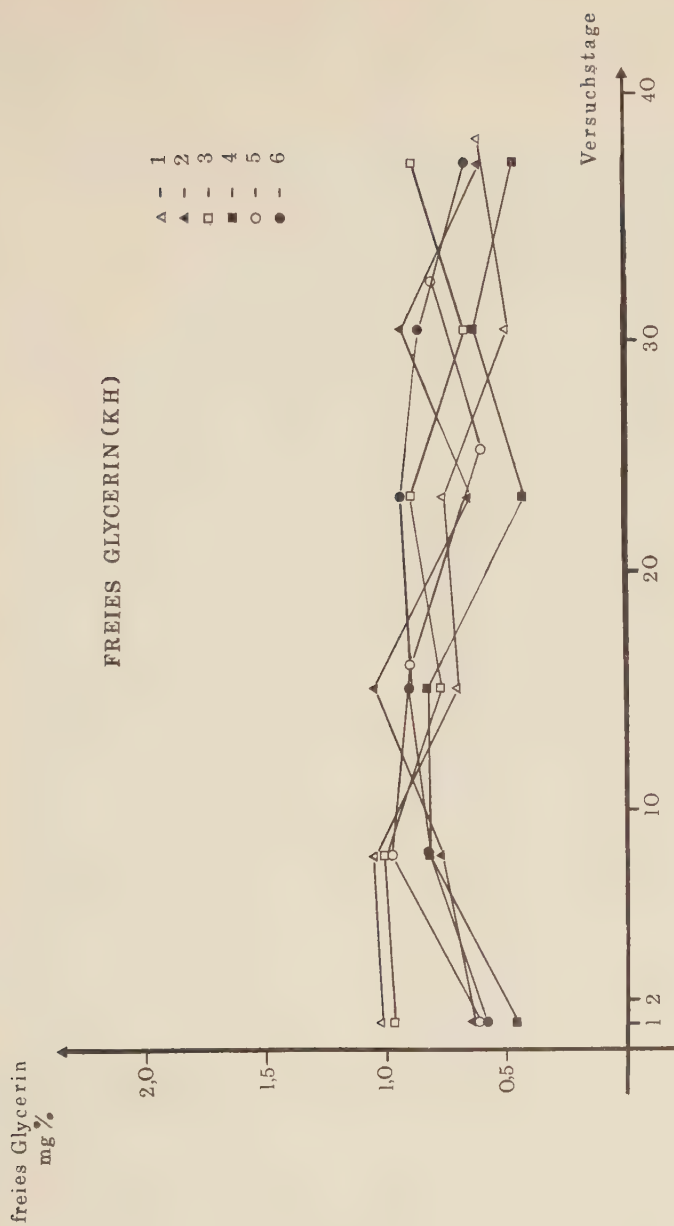
ZUSAMMENFASSUNG

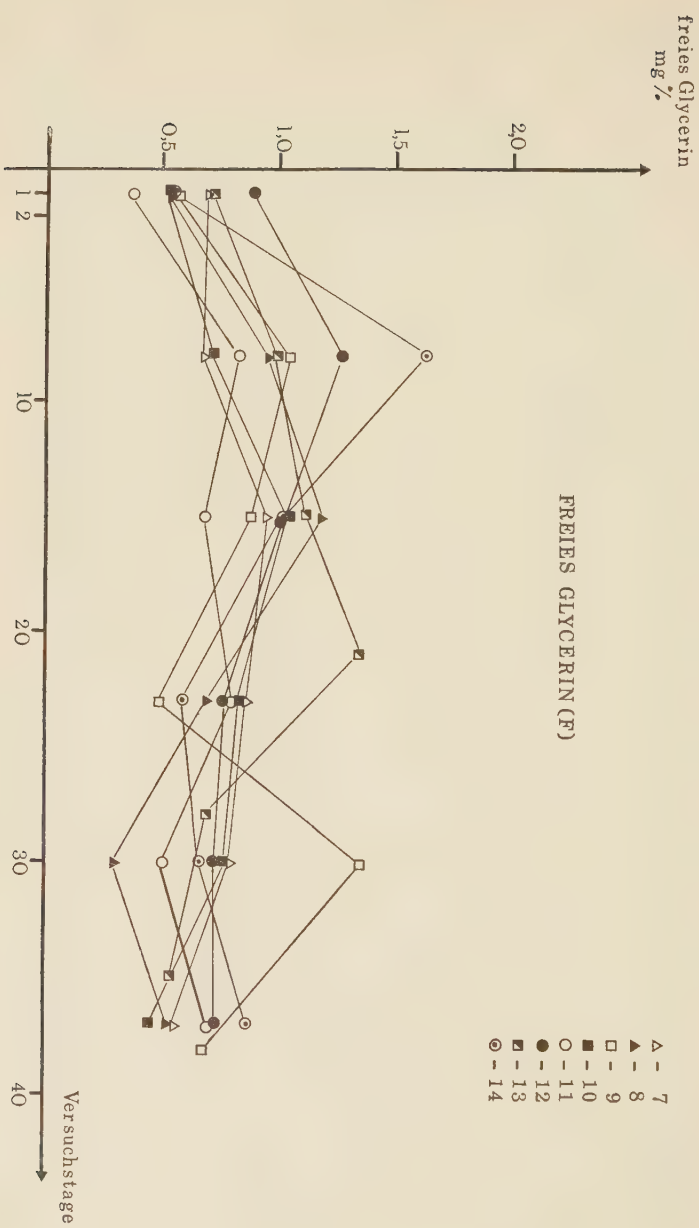
1. Es wurde 29 Tage lang an 14 klinisch gesunden Probanden ein Ernährungsversuch mit einer Formeldiät durchgeführt, die extrem kohlenhydrat- bzw. fettreich war. 6 Personen erhielten eine Diät aus 82% Kohlenhydraten, 3% Fett und 15% Eiweiß, 8 Personen eine aus 25% Kohlenhydraten, 60% Fett und 15% Eiweiß. Dabei wurde das Verhalten des freien Glycerins und des Neutralfetts während des Versuchs und unter Einschluß einer 7-tägigen Periode mit Normalkost nach Versuchsende beobachtet.
2. Die enzymatische Bestimmungsmethode für freies Glycerin und Neutralfett nach KREUTZ und EGGSTEIN wird erläutert.
3. Die Problematik der Normalwerte wird aufgezeigt. Es gelten für freies Glycerin 0,50–1,70 mg% und für Neutralfett 74–172 mg%.
4. Das freie Glycerin bleibt während des Ernährungsversuchs innerhalb des Normbereichs.
5. Beim Neutralfett zeigt sich bei fettreicher Diät ebenfalls der Spiegel im Normbereich, während bei der kohlenhydratreichen Diät in einem Fall eine kohlenhydratinduzierte Hyperlipämie auftrat und in einem weiteren Fall der Neutralfettwert um mehr als das Doppelte anstieg.
6. Im Fall der kohlenhydratinduzierten Hyperlipidämie dürfte es sich um die Frühform eines primären Typs IV handeln.

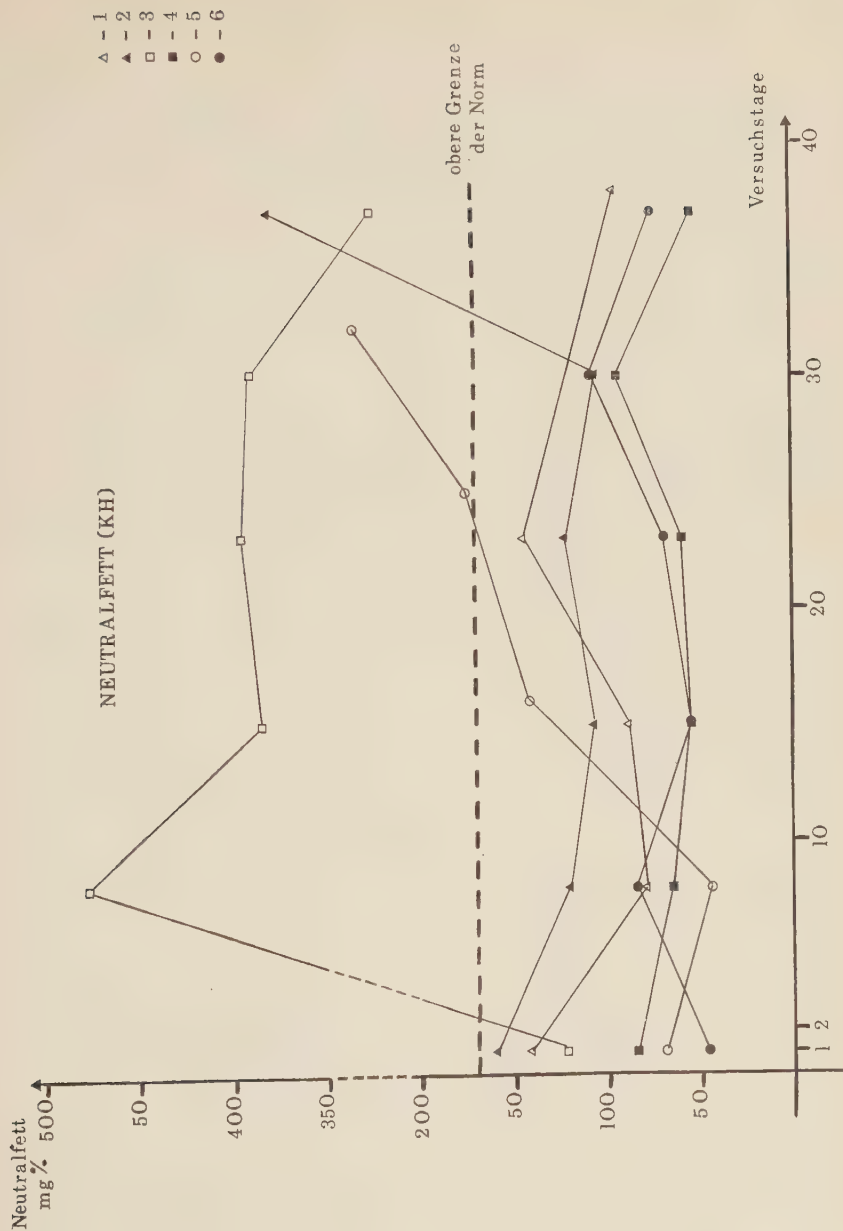
LITERATURVERZEICHNIS

1. KINSELL, L. W., J. Partridge, L. Boling, S. Margen and G. D. Michaels: J. Clin. Endocrinol. and Metab. **12**, 909 (1952)
2. AHRENS, E. H. Jr., J. Hirsch, W. Insull Jr. and M. L. Petersen: "Dietary Fats and Human Serum Lipide Levels" in "Chemistry of Lipides as Related to Atherosclerosis" by I. H. Page, Springfield, Ill. 1958
3. KREUTZ, F. H.: Klin. Wschr. **49**, 362 (1962)
4. EGGSTEIN, M. und F. H. Kreutz: „Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe“
Klin. Wschr. **44**, 262 (1966)
5. BERGMAYER, H. U.: Methoden der enzymatischen Analyse. Weinheim, Verlag Chemie 1962, S. 39
6. SCHMIDT, F. H. und K. von Dahl. Zschr. klin. Chem. **6**, 156 (1968)
7. EGGSTEIN, M.: Die symptomatischen Lipidämien“
In: „Klinik der Gegenwart“, Bd. IX, München, Urban und Schwarzenberg 1959, S. 593
8. ZÖLLNER, N.: Normalwerte der Plasmalipoide
In: Zöllner, N. und D. Eberhagen: „Untersuchung und Bestimmung der Lipoide im Blut“
Springer-Verlag, Berlin 1965, S. 393
9. ZÖLLNER, N.: Dtsch. med. Wschr. **84**, 386 (1959)
10. WIELAND, O.: Biochem. Z. **329**, 313 (1957)
11. SCHWARZ, K., K. P. Eymer, K. Kopetz und K. F. Weinges: Klin. Wschr. **39**, 975 (1961)
12. WIELAND, O. und M. Suyter: Biochem. Z. **329**, 320 (1957)
13. SCHWARZ, K. P. Bottermann, G. Claussen, K. Kopetz und K. P. Eymer: Klin. Wschr. **40**, 1183 (1962)
14. EYMER, K. P., K. Kopetz, K. Schwarz und K. Weinges: Klin. Wschr. **39**, 1086 (1961)
15. EYMER, K. P., K. Kopetz, K. Schwarz und K. Weinges: Klin. Wschr. **40**, 434 (1962)
16. FREDRICKSON, D. S., R. I. Levy and R. S. Lees: New Engl. J. Med. **276**, 34 (1967)
17. PINTER, K. G. and I. P. Karle: Amer. J. Clin. Nutr. **18**, 1965 (1966)

18. FREDRICKSON, D. S. and R. S. Lees: *Circulation* **31**, 321 (1965)
19. AHRENS, E. H. Jr., J. Hirsch, K. Oette, J. W. Farquar and Y. Stein: *Trans. Assoc. Am. Physicians* **74**, 134 (1961)
20. BRAUNSTEINER, H., M. Herbst, S. Sailer und F. Sandhofer: *Dtsch. med. Wschr.* **92**, 646 (1967)
21. WATKIN, D. M., H. F. Froeb, F. T. Hatch and A. B. Gutman: *Amer. J. Med.* **9**, 441 (1950)
22. ANDERSON, J. T.: *Am. J. Clin. Nutr.* **20**, 168 (1967)
23. BEVERIDGE, J. M. R., S. N. Jagannathan and W. F. Connell: *Canad. J. Biochem. Physiol.* **42**, 999 (1964)
24. KUO, P. T., L. Feng, N. N. Cohen, W. T. Fitts and L. D. Miller: *Am. J. Clin. Nutr.* **20**, 116 (1967)
25. KAUFMANN, N. A., R. Poznanski, S. H. Blondheim and Y. Stein: *Am. J. Clin. Nutr.* **18**, 261 (1966)
26. FREDRICKSON, D. S., R. I. Levy and R. S. Lees: *New Engl. J. Med.* **276**, 94 (1967)
27. FREDRICKSON, D. S., R. I. Levy and R. S. Lees: *New Engl. J. Med.* **276**, 273 (1967)
28. ANTONIS A. and I. Bersohn: *Lancet* **1**, 3 (1961)
29. WOLFRAM, G. und H. Wegehaupt: *Verhdl. Dtsch. Ges. Inn. Med.* **75**, 903 (1969)
30. FREDRICKSON, D. S.: „Die Klassifikation und Behandlung der Hyperlipidämien“
In: Berg, G.: „Hyperlipidämien“, Stuttgart, Thieme Verlag 1971, S. 11



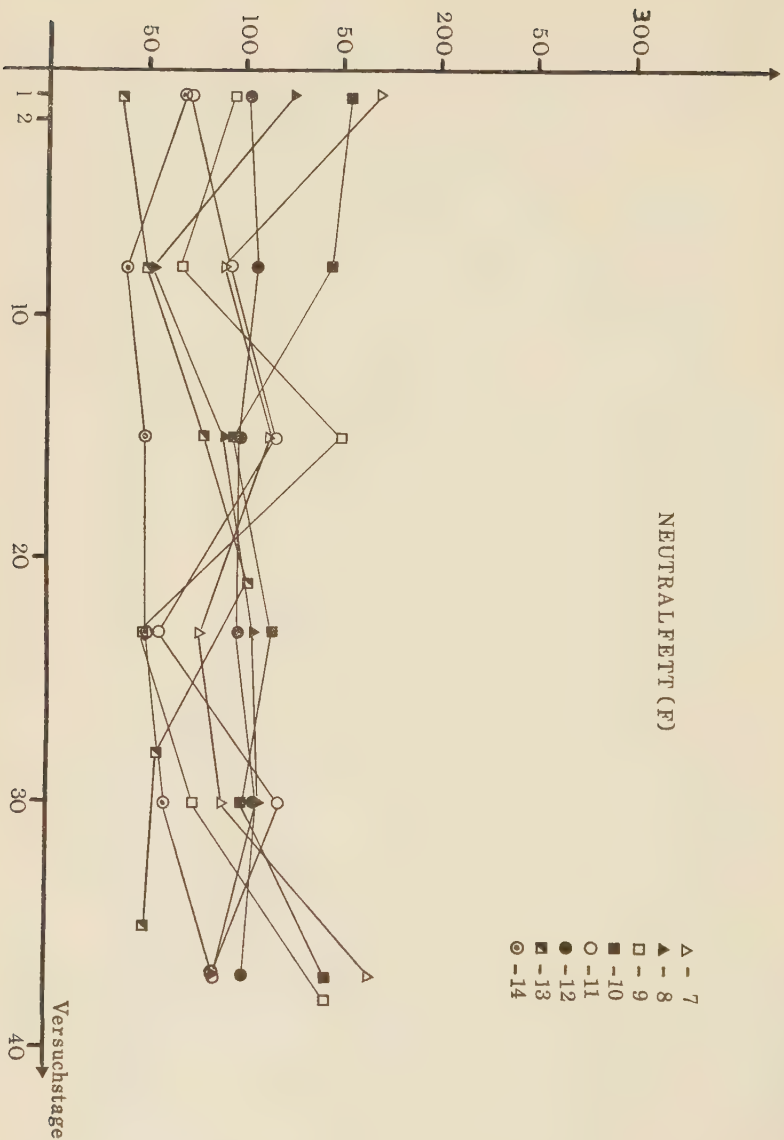




Neutralfett
mg %

NEUTRALFETT (F)

- △ - 7
- ▲ - 8
- - 9
- - 10
- - 11
- - 12
- ◼ - 13
- ⊙ - 14



Ich bedanke mich besonders bei meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. Wolfram, für die Stellung des Arbeitsplatzes, viele praktische Hinweise und seine freundliche Korrektur.

Lebenslauf

Als zweites Kind des Textiltechnikers Andreas Herpich und seiner Ehefrau Hilda, geb. Kießling, wurde ich am 30. September 1944 in Münchberg/Oberfranken geboren.

Von 1950 bis 1954 besuchte ich die Volksschule in Münchberg und trat dann in die Oberrealschule Münchberg ein. 1955 wechselte ich zum Otto-Hahn-Gymnasium Marktrechwitz, wo ich im Juli 1963 das Zeugnis der Reife erhielt.

Den vorklinischen Teil des Medizinstudiums absolvierte ich ab dem WS 1963/64 an der Universität Erlangen, die klinischen Studien an den Universitäten Erlangen, Düsseldorf, Kiel und München, wo ich im Januar 1970 nach dem 12. Fachsemester mit dem medizinischen Staatsexamen abschloß.

Ab März 1970 leistete ich meine einjährige Medizinalassistentenzeit am St. Marien-Hospital in Wesel/Niederrhein ab, wo ich auch anschließend als Assistent auf der gynäkologischen Abteilung tätig war. Vom November 1971 bis Januar 1973 erfüllte ich meine Wehrpflicht als Stabsarzt in Dülmen/Westfalen und Hamminkeln bei Wesel. Seit Mai 1973 bin ich Assistenzarzt auf der gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Landshut-Achdorf.

Ich bin seit dem 9. November 1968 mit meiner Frau Brigitte, geb. Krause, aus Gronau/Leine verheiratet. Aus dieser Ehe stammen zwei Söhne, Florian und Sebastian.

